

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 796 940

⑳ N° d'enregistrement national : **99 09649**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 C 279/26, A 61 K 31/155, A 61 P 3/10

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 26.07.99.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 02.02.01 Bulletin 01/05.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LIPHA LYONNAISE INDUSTRIELLE
PHARMACEUTIQUE Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : MOINET GERARD, CRAVO DANIEL,
BOTTON GERARD, MESANGEAU DIDIER, DOARE
LILIANNE et KERGOAT MICHELINE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : GEFIB.

⑤④ NOUVEAUX SELS DE METFORMINE, LEUR PROCEDE D'OBTENTION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT.

⑤⑦ La présente invention se rapporte au domaine de la
chimie organique et plus particulièrement à celui de la chi-
mie thérapeutique.

La présente invention a plus précisément pour objet de
nouveaux sels de metformine, leurs procédés d'obtention,
leur utilisation en tant qu'agents antidiabétiques et les com-
positions pharmaceutiques qui les contiennent.

On citera, à titre d'exemple, les sels suivants:

- le 2, 5-dihydroxybenzènesulfonate de metformine;
- le naproxénate de metformine
- le captoprilate de metformine;
- le kétoprofénate de metformine;
- le bezafibrate de metformine
- le gemfibrozilate de metformine.

Emploi en thérapeutique.

FR 2 796 940 - A1



**NOUVEAUX SELS DE METFORMINE,
LEUR PROCEDE D'OBTENTION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN RENFERMANT**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie organique et plus particulièrement à celui de la chimie thérapeutique.

La présente invention a plus précisément pour objet de nouveaux sels de metformine, leur procédé d'obtention, leur utilisation en tant qu'agents
10 antidiabétiques et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

La metformine est un biguanide substitué (N,N-diméthylimidodicarbonimido diamide ou 1,1-diméthylbiguanide), qui est reconnu depuis relativement longtemps comme un agent antihyperglycémiant, notamment en permettant d'améliorer la sensibilité à
15 l'insuline, et qui est utilisé comme tel dans le traitement du diabète.

Le diabète est marqué essentiellement par une élévation pathologique de la glycémie. Il se peut traduire biologiquement, notamment s' il est de type II, par :

- des troubles du métabolisme des protides et des lipides,
 - 20 – de l'hypertension artérielle;
 - des inflammations de articulations;
 - une surcharge pondérale importante (obésité),
 - une augmentation anormale de la teneur des triglycérides dans le sérum sanguin.
- L'ensemble de ces troubles est défini par l'abréviation SMIR.

25

La présente invention a pour objet de nouveaux sels de metformine améliorant les syndromes métaboliques du diabète définis par l'abréviation SMIR.

On a constaté, en outre, que l'utilisation de ces sels de metformine s'accompagne
30 d'une absence de prolifération cellulaire (hépatique ou pancréatique) et surtout d'une amélioration des syndromes cardio-vasculaires (hypertension, dégénérescence vasculaire), de l'amélioration des phénomènes métaboliques (hyperglycémie, taux élevé de lipoprotéines liés au diabète).

Parmi les sels de metformine à composante cardio-vasculaire conformes à l'invention, on pourra citer plus particulièrement à titre de sels actuellement préférés :

- 5
 - le 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de metformine ;
 - l'acétylsalicylate de metformine ;
 - le naproxénate de metformine ;
 - le kétoprofénate de metformine ;
 - le 5-(2,5-diméthylphénoxy)-2,2-diméthylpentanoate de metformine
- 10 (gemfibrozilate) ;
 - le captoprilate de metformine ou le (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxo-propyl)-l-prolinate de metformine ;
 - l'apovincaminat de metformine ;
 - l'aminophyllinat de metformine ;
- 15
 - le sulfamoylphénoxyacétate de metformine ;
 - le 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylate de metformine ;
 - le bezafibrate de metformine ;
 - l'alginate de metformine ;
- 20 L'invention comprend, en outre, les compositions pharmaceutiques renfermant au moins un sel de metformine à composante cardio-vasculaire, comme principe actif, en association avec des excipients acceptables pharmaceutiquement, et appropriés à leur administration, principalement par voie orale, mais également par voie parentérale.
- 25 De manière avantageuse, en ce qui concerne le mode d'administration par voie orale, on pourra utiliser toutes les formes usuelles appropriées à cette voie, telles que, par exemple, les comprimés, dragées, gélules ou capsules. A titre indicatif, le poids unitaire de principe actif peut varier entre 50 et 500 mg, et la posologie
- 30 quotidienne pourra être, par exemple, de 1 à 3 comprimés par jour.

Les compositions pharmaceutiques, conformes à l'invention, sont particulièrement utiles dans le traitement des formes de diabète, permettant notamment de réduire,

voire d'éviter, le syndrome métabolique d'insulinorésistance que l'on peut observer lors de certaines thérapeutiques antidiabétiques. En effet, ces dernières stimulant essentiellement la sécrétion d'insuline, sans pour autant améliorer l'insulinorésistance, aboutissent, à plus ou moins long terme, à l'aggravation du diabète par épuisement des cellules- β , pancréatiques.

En outre, les sels, objet de la présente invention, contribuent à traiter les phénomènes d'hypertension ou d'hyperlipémie associés au diabète

- 10 L'invention concerne, également, le procédé d'obtention d'un sel de metformine tel que décrit précédemment, caractérisé en ce qu'il consiste, essentiellement, à salifier la metformine base avec un acide minéral ou organique, dans un solvant inerte approprié, puis à isoler ledit sel ainsi obtenu par les méthodes usuelles.
- 15 De manière préférentielle, la metformine base et l'acide sont en quantités sensiblement équimolaires.

La metformine base est un produit instable que l'on ne trouve pas dans le commerce et qu'il est nécessaire de préparer préalablement à toutes utilisations.

- 20 La préparation de la metformine base est connue de l'homme de l'art (voir par exemple les brevets FR 2.243.684 et FR 2.264.525) et on s'y référera à titre d'état de la technique.

De manière préférentielle, l'acide utilisé est choisi parmi :

- 25 – l'acide 2,5-dihydroxybenzènesulfonique ;
 – l'acide acétylsalicylique ;
 – le naproxène ;
 – l'acide alginique ;
 – l'acide 2-(3-benzoylphényl)-propionique ;
- 30 – l'acide 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]éthyl]phenoxy]-2-méthylpropanoïque ou acide bezafibrique ;
 – l'acide 5-(2,5-diméthylphenoxy)-2,2-diméthylpentanoïque ou acide gemfibrozique ;

- l'acide apovincaminique ;
- l'aminophylline ;
- l'acide sulfamoylphénoxyacétique;
- l'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylique.

5

Le solvant inerte utilisé lors de la salification est choisi, de préférence, parmi l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le N,N-diméthyl-formamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile.

10 Les exemples suivants illustrent l'invention sans pour autant la limiter.

EXEMPLE I

Dobésilate de metformine (ou 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de metformine) 1

15 Dans une fiole de 500 ml contenant une solution à 50°C de 2,5-dihydroxybenzènesulfonate de potassium (57 g, 0.25 mol), dans 150 ml d'eau déminéralisée, on ajoute ,sans refroidir, une solution extemporanée préparée à partir de metformine base (32.5 g, 0.25 mol), d'eau déminéralisée (150 ml) et d'acide D,L-tartrique (37.5 g, 0.25 mol). Il se forme un précipité qui est filtré dès que la

20 température du mélange revient à 20°C. Le solide blanc obtenu est recristallisé de l'éthanol (250 ml). On obtient 67,7 g du sel désiré (sous la forme d'un solide blanc cristallin), soit un rendement de 87 %.

Pf (banc Köfler) : 150-152°C

25 [¹H] RMN -60 Mhz, DMSO, TMS:

δ (ppm) : 2.85 (6H, s); 6.45 (6H, m); 6.85 (1H, m); 7.10 (2H, s); 8.75 (1H, s);
9.65 (1H, s)

IR (KBr) cm⁻¹: 3442 ν OH; 3339 ν NH; 1643 ν C=N

EXEMPLE II**Acétylsalicylate de metformine 2**

Un mélange de metformine base (7,8 g, 60 mmol) et d'acide acétylsalicylique (10,8 g, 60 mmol) est dissout dans de l'isopropanol (70 ml). Après 15 minutes d'agitation, un précipité se forme. Il est essoré et rincé au pentane. On obtient 17 g du sel désiré, soit un rendement de 91 %.

Pf (banc Köfler): 101-103°C

10 [¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 2.20 (s, 3H); 2.95 (s, 6H); 6.92 (d, 1H); 7.20 (t, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.80 (t, 1H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

15 δ (ppm) : 23.59, 39.60 (CH₃); 124.79, 127.12, 131.49, 133.32 (CH); 135.32, 151.75 (C=C); 161.05, 161.61 (C=N); 170.57, 171.71 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 1748 ν c=o; 1634 ν c=o

Ce produit se différencie complètement du produit décrit sous ce nom dans la littérature (voir le brevet FR 2.243.684).

20

EXEMPLE III

Naproxénate de metformine (ou 2(S)-méthyl-2-(6-méthoxynaphtyl)-acétate de metformine) **3**

25 Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de la metformine base (6.45 g, 50 mmol), de l'acide 2(S)-méthyl-2-(6-méthoxynaphtyl)-acétique (11.5 g, 50 mmol) et de l'isopropanol (100 ml). Le tout est chauffé à reflux et un précipité se forme au bout de 30 minutes. Celui-ci est essoré et lavé au pentane. On obtient 16.5 g du sel désiré, soit un rendement de 94%.

30

Pf (banc Köfler): 231-233°C

[¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 1.20 (d, 3H); 2.80 (s, 6H); 3.35 (q, 1H); 3.75 (s, 3H); 6.45 (d, 1H);
7.15 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.61 (d, 1H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

5 δ (ppm) : 20.85, 39.09 (CH₃); 49.63 (CH); 55.92 (CH₃); 106.45, 118.90,
125.75, 126.68, 128.42 (CH); 129.36 (C=C); 129.75 (CH); 133.45, 141.77,
157.32 (C=C); 159.23, 161.21 (C=N); 178.74 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 1655 ν C=O

EXEMPLE IV

10 Captoprilate de metformine 4

Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de la metformine base (6 g, 46 mmol), du
captopril (10 g, 46 mmol) et de l'acétonitrile (50 ml). Le tout est chauffé à reflux
pendant 3 heures et le solvant est éliminé. Le résidu est trituré dans un mélange
15 d'acétonitrile et de pentane (1/1 en volume) et le solide formé est essoré. On obtient
16 g du sel désiré, soit un rendement de 100 %.

Pf (banc Köfler) : 94-96°C

[¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

20 δ (ppm) : 0.65 (d, 3H); 1.13 (t, 3H); 2.00 (m, 4H); 2.66 (m, 2H); 2.94 (s, 6H);
3.39 (m, 3H); 3.99 (m, 3H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

25 δ (ppm) : 15.14 (CH₃); 21.27 (CH₂); 1.64 (CH₃); 26.18 (CH₂); 30.20 (CH₂);
36.17 (CH₃); 38.00 (CH); 44.80 (CH₂); 60.74 (CH); 157.43 (C=N); 158.73
(C=N); 172.00 (C=O); 177.47 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 3340 ν NH

EXEMPLE V

30 Kétoprofène de metformine (ou 2-(3-benzoylphényl)-propionate de metformine) 5

Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de metformine base (6.45 g, 50 mmol), du
kétoprofène (acide 2-(3-benzoylphényl)-propionique) (12.7 g, 50 mmol) et de

l'isopropanol (100 ml). Le tout est chauffé à reflux pendant 1 heure et le solvant est éliminé sous vide. Le résidu sec est trituré dans de l'acétonitrile et le solide obtenu est essoré. On obtient 21 g du sel désiré, soit un rendement de 92%.

5 Pf (banc Köfler): 159-161°C

[¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

δ (ppm) : 1.35 (d, 3H); 2.93 (s, 6H); 3.47 (q, 1H); 7.75 (m, 14H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

10 δ (ppm) : 20.89, 38.27 (CH₃); 49.70, 127.93, 129.52, 129.75, 130.58,
133.12, 133.52 (CH); 137.35, 138.27, 147.09 (C=C); 159.39, 161.25 (C=N);
178.19, 297.06 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 1668 ν c=o

EXEMPLE VI

15 **6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylate de metformine 6**

Dans une fiole de 250 ml, on ajoute de metformine base (7.74 g, 60 mmol), du Trolox ® (acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylique) (15 g, 60 mmol) et de l'isopropanol (100 ml). Le tout est chauffé à reflux et un précipité se
20 forme au bout de 30 minutes. Celui-ci est essoré et lavé au pentane. On obtient 21 g du sel désiré, soit un rendement de 85%.

Pf (banc Köfler): 169-171°C

[¹H] RMN -200 Mhz, DMSO:

25 δ (ppm) : 1.40 (s, 3H); 1.50 (m, 1H); 2.00 (3s, 9H); 2.42 (m, 3H); 2.95 (s, 6H); 7.15 (s, 6H)

[¹³C] RMN - 50 Mhz, DMSO:

30 δ (ppm) : 14.16, 14.42, 15.09 (CH₃); 23.75 (CH₂); 28.48 (CH₃); 33.52 (CH₂); 39.59 (CH₃); 80.04 (C quaternaire); 119.50, 122.15, 122.60,
124.16, 146.81, 148.841 (C=C); 160.72, 162.43 (C=N); 179.12 (C=O)

IR (KBr) cm⁻¹: 1652 ν c=o

EXEMPLE VII**Etude pharmacologique des compositions selon l'invention.**

Dans les tableaux qui suivent, on a rassemblé les résultats d'essais comparatifs *in vitro* entrepris pour montrer l'intérêt, dans le traitement du diabète, des différents sels de metformine conformes à l'invention par rapport au produit le plus couramment utilisé, à savoir le chlorhydrate de metformine.

Tableau I:

Effet antidiabétique du dobésilate de metformine 1

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 30 %	< 0.001
<u>1</u>	200 mg	4 jours	- 32 %	< 0.001

Tableau II :

Effet antidiabétique de l'acétylsalicylate de metformine 2

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 27 %	< 0.001
<u>2</u>	200 mg	4 jours	- 34 %	< 0.001

Remarque : le composé 2 présente en outre une action antiischémique se traduisant notamment par une amélioration de la vie cellulaire.

Tableau III:

Effet antidiabétique du naproxénate de metformine 3

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 27 %	< 0.001
<u>3</u>	200 mg	4 jours	- 62 %	< 0.001

Remarque : le composé 3 présente en outre une action antiischémique se traduisant notamment par une amélioration de la vie cellulaire.

Tableau IV:

5 Effet antidiabétique du captoprilate de metformine 4

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 38 %	< 0.001
<u>4</u>	200 mg	4 jours	- 36 %	< 0.01

10 **Tableau V:**

Effet antidiabétique du kétoprofénate de metformine 5

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 29 %	< 0.001
<u>5</u>	200 mg	4 jours	- 61 %	< 0.01

15 **Tableau VI:**

Effet antidiabétique du 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chromane-2-carboxylate de metformine 6

	dose	durée	glycémie	p
chlorhydrate de metformine	200 mg	4 jours	- 27 %	< 0.001
<u>6</u>	200 mg	4 jours	- 14 %	< 0.05

REVENDICATIONS

1. Les sels de metformine améliorant les syndromes métaboliques du diabète définis par l'abréviation SMIR.
- 5 2. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le dobésilate de metformine.
- 10 3. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le naproxénate de metformine.
- 15 4. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le kétoprofène de metformine.
- 20 5. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le bezafibrate de metformine.
- 25 6. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le 5-(2,5-diméthylphénoxy)-2,2-diméthylpentanoate de metformine.
7. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le (S)-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxo-propyl)-L-prolinate de metformine.
8. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est l'apovincamate de metformine.
9. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est l'aminophyllinate de metformine.
- 30 10. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le sulfamoylphénoxyacétate de metformine.

11. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylate de metformine.

5 12. Un sel de metformine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est l'acétylsalicylate de metformine

10 13. Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un des sels de metformine selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, en association avec des excipients acceptables pharmaceutiquement.

14. Procédé d'obtention d'un sel de metformine selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il consiste, essentiellement, à salifier la metformine base avec un acide minéral ou organique dans un solvant inerte approprié, puis à isoler le sel ainsi obtenu selon les méthodes connues.

15 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la metformine base et l'acide sont en quantités équimolaires.

20 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi les acides suivants :

- l'acide 2,5-dihydroxybenzènesulfonique;
- l'acide acétylsalicylique ;
- le naproxène;
- l'acide alginique ;
- 25 – l'acide 2-(3-benzoylphényl)-propionique;
- l'acide 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]éthyl]phenoxy]-2-méthylpropanoïque ou acide bezafibrique ;
- l'acide 5-(2,5-diméthylphenoxy)-2,2-diméthylpentanoïque ou acide gemfibrozique;
- 30 – le (S)-1-1-(3-mercapto-2-méthyl-1-oxo-propyl)-L-proline ou captopril;
- l'acide apovincaminique;
- l'aminophylline;
- l'acide sulfamoylphénoxyacétique;

– l'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthyl-chroman-2-carboxylique.

17. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que ledit solvant est
choisi parmi l'éthanol, l'isopropanol, l'acétone, le N,N-diméthyl-formamide, le
5 diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 576729
FR 9909649

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
E	WO 99 40904 A (MERCK PATENT GMBH ; BONHOMME YVES (FR); BRIET PHILIPPE (FR)) 19 août 1999 (1999-08-19) * abrégé * * page 3, ligne 12 - ligne 32; revendications 1,5 * ---	1,13
X	PERNET A.: "The therapy of multi-metabolic syndrome!. APPROCHE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME PLURI-METABOLIQUE." REVUE MEDICALE DE LA SUISSE ROMANDE, (1995) 115/9 (635-640). , XP000913560 * le document en entier * ---	1,13
X	HAUPT E ET AL: "Value of biguanide in therapy of diabetes mellitus!. Die Stellung der Biguanide in der Therapie des Diabetes mellitus." MEDIZINISCHE KLINIK, (1997 AUG 15) 92 (8) 472-9, 505. REF: 63 , XP000913559 * le document en entier * ---	1,13
X	GRANT, PETER J.: "The effects of metformin on cardiovascular risk factors" DIABETES/METAB. REV. (1995), 11(SUPPL. 1), S43-S50 , XP000913567 * le document en entier * ---	1,13
X	"VIDAL" 1997 , EDITIONS DU VIDAL , PARIS XP002139520 * Glucinan; Glucophage; Stagid * ---	1,13
X	FR 2 243 684 A (SEMB) 11 avril 1975 (1975-04-11) * le document en entier * ---	1,12-17
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P4/C13)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 576729
FR 9909649

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US ONISCU, CORNELIU ET AL: "Salts of (sulfamoylphenoxy)acetic acids with N,N-dimethylbiguanide" retrieved from STN Database accession no. 102:131707 XP002139521 * abrégé * & RO 82 052 B (INSTITUTUL DE CERCETARI CHIMICO-FARMACEUTICE, ROM.) 7 juillet 1983 (1983-07-07) ---	1,10, 13-16
X	WO 99 29314 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 17 juin 1999 (1999-06-17) * abrégé * * page 1, ligne 1 - page 3, ligne 8; revendications * ---	1,10, 12-14
X	DE 23 57 864 A (HURKA WILHELM) 19 décembre 1974 (1974-12-19) * le document en entier * ---	1,13-15, 17
X	FR 2 275 199 A (CERPHA) 16 janvier 1976 (1976-01-16) * le document en entier * ---	1,13-15, 17
X	FR 2 264 525 A (EXPL MARQUES BREVETS ET) 17 octobre 1975 (1975-10-17) * le document en entier * ---	1,13-15, 17
X	FR 2 220 256 A (NOUVEL LUCIEN) 4 octobre 1974 (1974-10-04) * le document en entier * ---	1,13-15, 17
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (p04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DE 23 57 875 A (HURKA WILHELM) 19 septembre 1974 (1974-09-19) * le document en entier *	1,13-15, 17
X	FR 7 116 M (CERPHA) 15 juillet 1969 (1969-07-15) * le document en entier *	1,13-15, 17
X	FR 2 037 002 A (ROQUES BERNARD) 31 décembre 1970 (1970-12-31) * le document en entier *	1,13-15, 17
X	FR 2 264 539 A (EXPL MARQUES BREVETS ET) 17 octobre 1975 (1975-10-17) * le document en entier *	1,13-15
X	EP 0 283 369 A (LIPHA) 21 septembre 1988 (1988-09-21) * abrégé * * page 2, ligne 1 - ligne 18; revendications 1,2,5,6 *	1,13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199832 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-377391 XP002139524 & WO 98 27982 A (SUMITOMO PHARM CO LTD), 2 juillet 1998 (1998-07-02) * abrégé *	1,13
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>& : membre de la même famille, document correspondant</p>		

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 576729
FR 9909649

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US KITANO, SHICHI ET AL: "Hypoglycemic tolbutamide-metformin salt" retrieved from STN Database accession no. 77:130612 XP002139522 * abrégé * & JP 47 032644 B (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 21 août 1972 (1972-08-21) ---	1,13
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US DOI, TADAHIRO ET AL: "Metformin carnitine salt" retrieved from STN Database accession no. 75:40421 XP002139523 * abrégé * & JP 46 003600 B (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 janvier 1971 (1971-01-28) -----	1,13
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
6 juin 2000		Hoff, P
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)